III. REGULATIONS ENDOCRINIENNES ET METABOLIQUES DU METABOLISME GLUCIDIQUE, LIPIDIQUE ET PROTEIQUE

III.1. Régulation du métabolisme des glucides

III.1.1. L'absorption des monosaccharides

Tous les glucides sont absorbés sous forme de monosaccharides allant jusqu'à 120 g/heure. Les monosaccharides traversent la membrane des cellules de l'intestin grêle soit par diffusion facilité ou par transport actif. Le fructose est transporté par diffusion facilité. Le glucose et le galactose passent par un transport actif. Une petite partie du fructose est convertie en glucose au niveau des cellules épithéliales de l'intestin grêle, l'autre partie est convertie au niveau des hépatocytes. Les hépatocytes convertissent aussi le galactose en glucose. Le foie reçoit une vascularisation provenant directement du système digestif à partir de la veine porte. Cette dernière va diriger vers le foie l'essentiel des monosaccharides.

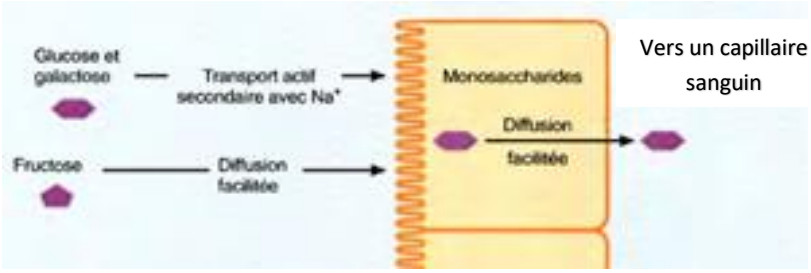

Figure 15 : Absorption des glucides dans l'intestin grêle (Tortora & Grabowski ,1994).

III.1.2. Vue d'ensemble sur la régulation métabolique du glucose

a)- Métabolisme du glucose en période postprandiale

✓ ***La production d'ATP :*** Lors d'un besoin immédiat d'énergie et grâce à la glycolyse et au cycle de Krebs toutes les cellules de l'organisme utilisent le glucose comme précurseur de ces voies.

✓ ***La glycogenèse :*** Le foie peut stocker une petite quantité de glucose excédentaire en la convertissant en glycogène (glycogenèse). Ultérieurement, lorsque le glucose du sang commence à baisser, les cellules hépatiques peuvent reconvertir le glycogène en glucose (glycogénolyse) et le libérer dans le sang. Le foie fournit ainsi du glucose que d'autres cellules oxyderont.

✓ ***La lipogenèse :*** Si les lieux de stockage du glycogène sont pleins, les cellules hépatiques et adipeuses peuvent transformer le glucose en glycérol et en acides gras qui peuvent être utilisés dans la synthèse des triglycérides (lipogenèse).

✓ ***Synthèse des acides aminés :*** Les cellules de l'organisme utilisent parfois le glucose pour produire plusieurs acides aminés qui peuvent être incorporés dans des protéines.

b)- Métabolisme du glucose en période jeûne

✓ ***La glycogénolyse :*** Lorsque le corps a besoin d'énergie, le glycogène stocké dans le foie est décomposé en glucose et libéré dans le sang qui le transporte aux cellules où il est catabolisé. La glycogénolyse, processus par lequel le glycogène est reconverti en glucose, se produit habituellement entre les repas. Ensuite, le glucose est catabolisé en vue de la production d'ATP par le truchement de la glycolyse et du cycle de Krebs. Toutefois, l'acide pyruvique et l'acide lactique produits par la glycolyse dans les cellules musculaires peuvent être transformés en glucose dans le foie. De cette façon, le glycogène des muscles peut constituer une source indirecte de glucose sanguin.

✓ ***La néoglucogenèse :*** Lorsque le foie commence à manquer de glycogène, il est temps de manger sinon le corps commence à cataboliser plus de triglycérides et de protéines. Les molécules de triglycérides et de protéines peuvent être dégradées et transformées en glucose dans le foie. Le processus par lequel du glucose est formé à partir de sources non glucidiques est appelé néoglucogenèse. Dans la néoglucogenèse, le glucose est formé à partir d'acide lactique, de certains acides aminés et de la portion glycérol des molécules de triglycérides (figure 16).

Des acides aminés tels que l'alanine, la cystéine, la glycine, la serine et la thréonine sont transformés en acide pyruvique. Ce dernier peut être transformé en glucose ou entrer dans le cycle de Krebs.

Le glycérol peut être converti en glycéraldéhyde 3-phosphate, qui peut former de l'acide pyruvique ou être utilisé pour synthétiser du glucose.

Lors d'un jeune prolongé des corps cétoniques peuvent être produites par le foie à partir d'acides gras et d'acétyl-CoA. Plusieurs cellules de l'organisme utilisent ces corps cétoniques pour fournir de l'énergie (Tortora & Grabowski ,1994) (Figure 16).

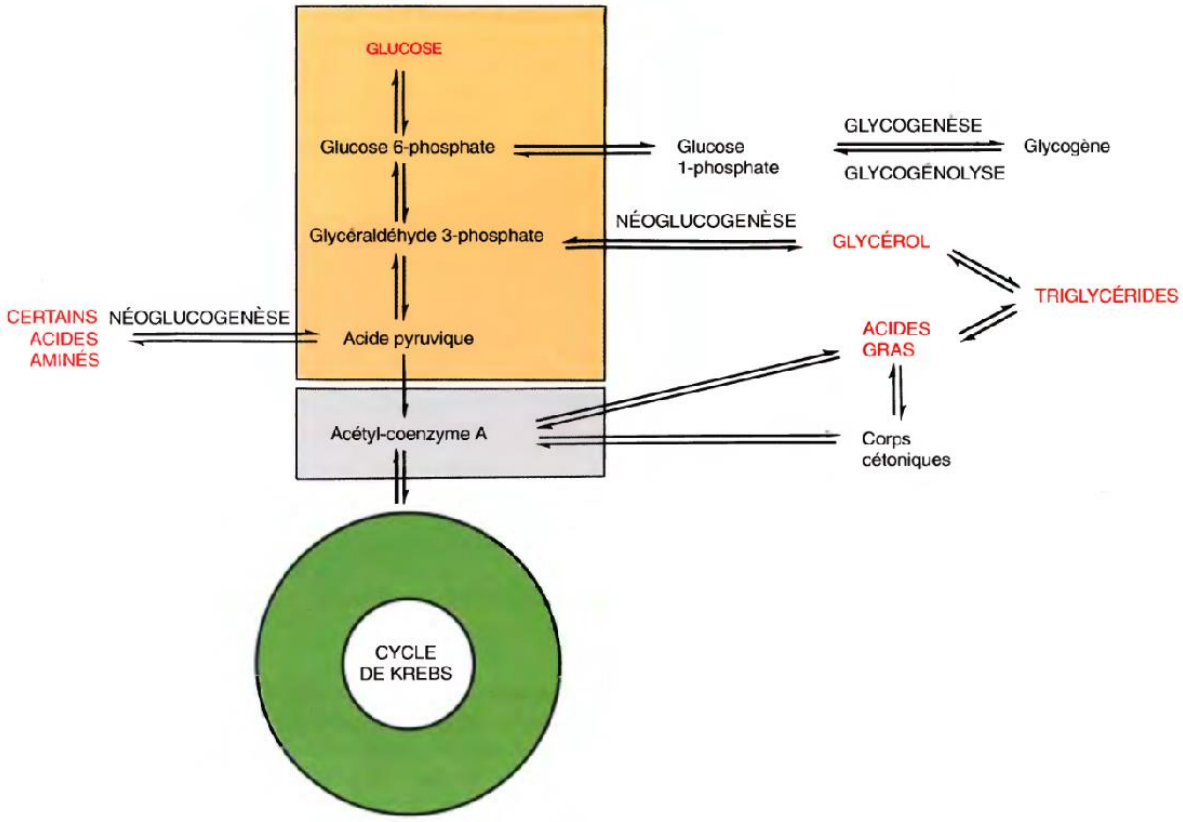

Figure 16 : Processus correspond à la conversion de molécules non glucidiques (acides aminés et glycérol) en glucose (la néoglucogenèse) (Tortora & Grabowski ,1994).

III.1.3.Vue d'ensemble sur la régulation hormonale du métabolisme du glucose

Les hormones peuvent régulées le métabolisme du glucose tout en maintenant une glycémie normale. Le maintien de la stabilité de la glycémie est assuré par deux systèmes hormonaux :

a)- Système hypoglycémiant :

En postprandiale, l'hyperglycémie est corrigé par l'insuline qui est l'unique hormone à effet hypoglycémiant. Quand le niveau de glucose circulant est élevé, l'insuline est libérée par les ilots de Langerhans pour être libérée dans la circulation sanguine. Une fois dans la circulation sanguine, l'insuline facilite la mobilisation du glucose dans le foie et dans différents tissus. Dans le foie, l'insuline stimule la glycogenèse et inhibe la glycogénolyse ainsi que la néoglucogenèse. Sur le muscle, l'insuline augmente l'entrée du glucose dans les cellules et

stimule la synthèse du glycogène. Au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule l'entrée du glucose dans les cellules et inhibe la lipolyse (Figure 17).

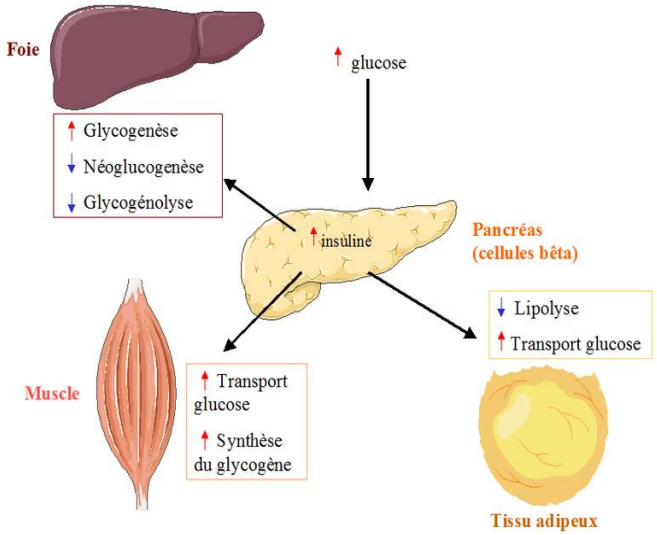

Figure 17 : Action de l'insuline sur le foie, le muscle et le tissu adipeux.

b)- Système hyperglycémiants

En période de jeûne, l'hypoglycémie peut être corrigée par le glucagon, l'adrénaline et le cortisol de par leurs effets hyperglycémiants. La période de jeûne est caractérisée par un jeûne court qui dure chez l'homme environ 12 à 24 heures et un jeûne prolongé situé entre le quatrième et le cinquième jour de l'abstention alimentaire.

✓ ***Jeûne court :*** Quand le niveau de glucose circulant est diminué, le glucagon est libéré par les cellules-α du pancréas dans la circulation sanguine. Une fois dans la circulation sanguine, le glucagon peut augmenter la glycémie en agissant sur le tissu adipeux, le muscle, et foie. Au niveau du foie, le glucagon permet la libération du glucose dans la circulation sanguine par la stimulation de la glycogénolyse. L'épuisement des réserves hépatiques entraine à nouveau une baisse de la glycémie. L'organisme va alors mettre en route un mécanisme adaptatif qui va produire du glucose à partir de précurseurs non glucidiques : la néoglucogenèse. Elle se caractérise par la synthèse de glucose dans le foie, à partir des acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines musculaires ou à partir du glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides des tissus adipeux (l'hydrolyse d'un triglycéride donne 3 acides gras et un glycérol) (Figure 18).

✓ ***Jeûne prolongé :*** La phase de "jeûne court", ne peut pas être maintenue longtemps. La fonte protéique serait trop rapide et incompatible avec une survie prolongée. Une autre stratégie est mise en place pour prendre le relais de la néoglucogenèse. Après une période de deux à

quatre jours, l'organisme va privilégier progressivement une voie métabolique qui se caractérise par une dégradation protéique infime permettant une survie prolongée.

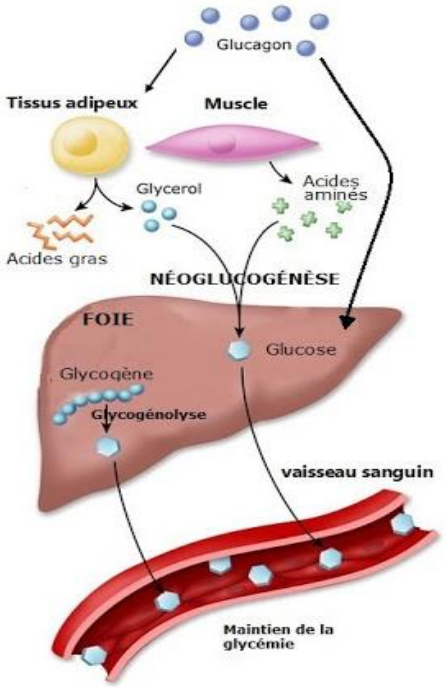

Figure 18 : Action du glucagon sur le tissu adipeux, le muscle et le foie.

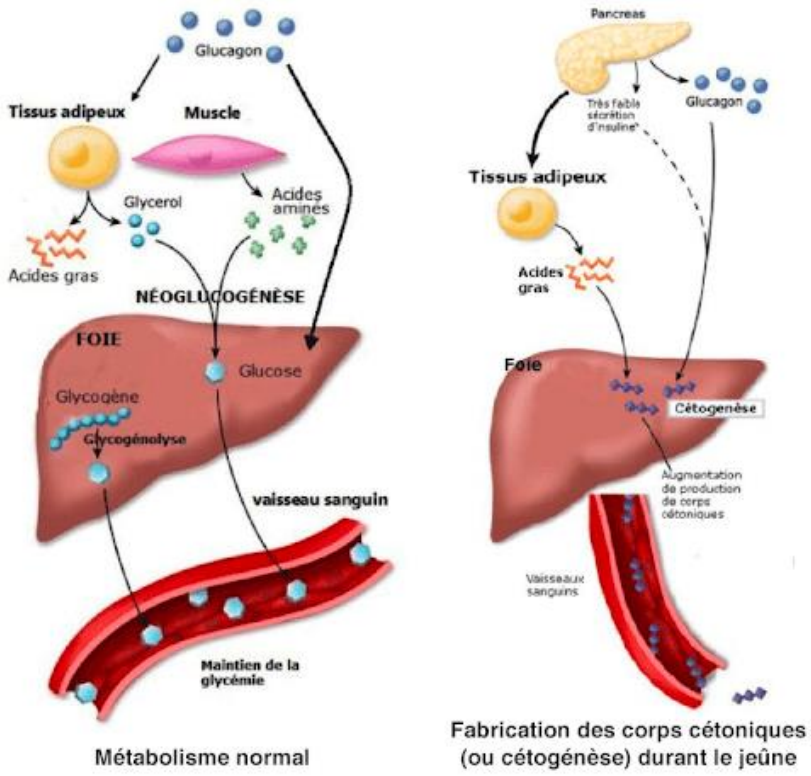

Figure 19 : Action du glucagon durant le jeûne court et du jeûne prolongé

L'organisme va utiliser ses réserves en acides gras du tissu adipeux, et les transformer dans le foie en corps cétoniques, selon le processus de la cétogenèse (Figure 19). Le cerveau et les muscles sont très avides des corps cétoniques car leur utilisation énergétique est plus rapide que celle du glucose. En effet les corps cétoniques shuntent la glycolyse cytoplasmique et entrent très rapidement dans la mitochondrie pour être transformé en acetyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs.

Dans la cellule musculaire, les corps cétoniques fonctionnant exclusivement en aérobiose, ne sont pas dégradés en lactate, même lors d'efforts violents. Le muscle sera plus efficace et récupèrera plus rapidement.

✓ ***Mode d'action des hormones hyperglycémiantes :*** La néoglucogenèse est aussi stimulée par l'adrénaline, l'hormone de croissance (GH), le cortisol, et par les hormones thyroïdiennes. Le cortisol mobilise les protéines des cellules corporelles. Il rend ces protéines disponibles sous forme d'acides aminés, ce qui permet de constituer un groupe d'acides aminés en vue de la néoglucogenèse. Le cortisol stimule aussi la lipolyse. Les hormones thyroïdiennes

mobilisent également les protéines et peuvent mobiliser les triglycérides en provenance des dépôts de graisse, ce qui permet d'obtenir le glycérol destiné à la néoglucogenèse.

III.1.4. Différents paliers de contrôle de la glycémie

Les termes contrôle métabolique et régulation métabolique sont souvent considérés comme équivalents. Cependant, nous leur donnerons ici des définitions différentes. La régulation métabolique est le processus qui maintient un flux stationnaire des métabolites (substrats) dans la voie métabolique ; le contrôle métabolique est celui qui s'exerce sur les enzymes de la voie de réponse aux signaux extérieurs (Hormones) en vue de modifier ce flux.

La glycémie est contrôlée sur plusieurs paliers :

1)- Le transport du glucose par les GLUT 4 dans le tissu adipeux et musculaire.

2)- Le métabolisme du glycogène au niveau du foie.

3)- La Glycolyse au niveau du foie et du cortex surrénalien.

4)- La néoglucogenèse au niveau du foie et du cortex surrénalien.

a)- Régulation du transport du glucose par les GLUT4

Les transporteurs de glucose sont des protéines qui assurent le transport du glucose des cellules épithéliales de l'intestin grêle au sang et du sang aux différents tissus de l'organisme. Ils existent 12 iso-formes différentes de GLUT rencontrés dans différents tissus. Seuls les GLUT4 sont insulinodépendants c'est-à-dire que leurs fonctions est dépende de l'action de l'insuline.

Le transporteur insulino-dépendant du glucose GLUT4 est localisé dans des vésicules de stockage du tissu adipeux et musculaires. Ces vésicules doivent fusionner avec la membrane plasmique afin que le glucose pénètre dans la cellule. Quand le niveau de glucose circulant est élevé, l'insuline est libérée par les ilots de Langerhans et elle facilite la mobilisation du glucose via une augmentation de la synthèse et de la translocation de GLUT4 des compartiments endosomiques vers la membrane plasmique (Huang & Czech, 2007 ; Mohan *et al.* 2010).

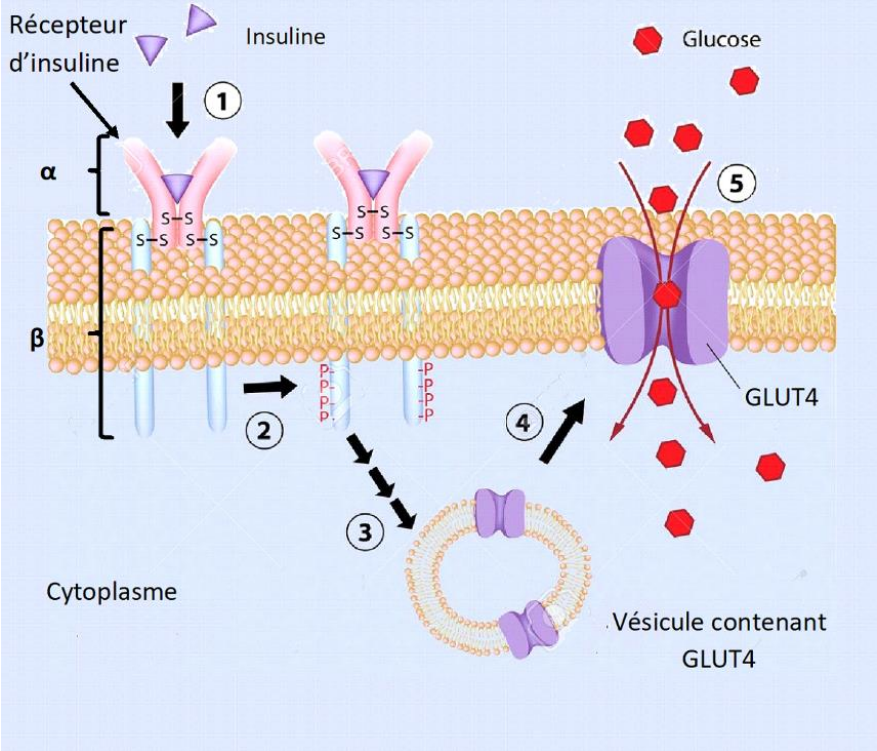

Figure 20 : Activation des transporteurs GLUT4 par l'insuline.

Les étapes d'activation des vésicules GLUT4 sont les suivantes :

1- L'insuline se fixe sur son récepteur au niveau de la sous-unité α située sur la membrane plasmique extracellulaire.

2- La sous-unité β transmembranaires du récepteur d'insuline possède une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire. La fixation de l'insuline sur son récepteur active le domaine tyrosine kinase du récepteur par l'autophosphorylation sur les résidus tyrosine.

3- La vésicule de stockage de GLUT4 sera donc activée.

4- L'activation de la vésicule permet la translocation et la fusion de la vésicule avec la membrane plasmique.

5- Ainsi la concentration de GLUT4 sur la membrane plasmique est augmentée. A la surface de la cellule, GLUT4 facilite la diffusion du glucose dans les cellules du tissu adipeux et musculaire.

Après dissociation de la liaison Insuline-Récepteur, les transporteurs de glucose GLUT4 sont recyclés dans leurs vésicules par endocytose (Sheena *et al*., 2011).

b)- Régulation du métabolisme du glycogène :

Le glycogène est la forme de stockage du glucose dans le foie et le tissu musculaire. Une fois dans les cellules, le glucose est rapidement phosphorylé pour former le glucose-6-phosphate qui alimente la glycolyse ou qui est polymerisé en glycogène (Foie, muscle). Le glucose-6-

phosphate est transformé en glucose-1-phosphate pour former le polymère du glycogène par la voie de la glycogénogénèse. Le glucose-1-phosphate peut se détacher du glycogène par la voie de la Glycogénolyse. Le glucose-1-phosphate est transformé en glucose-6-phosphate puis en glucose sous l'action d'une phosphatase. Le glucose pourra traverser les GLUT et ressortir de la cellule pour rejoindre la circulation sanguine. Ce phénomène permet d'augmenter le taux de glucose dans le sang en cas d'hypoglycémie.

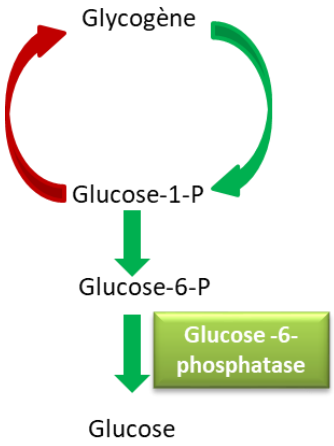

Figure 21 : Principales réactions du métabolisme du glycogène (Robert *et al*., 2003).

- ✓ ***Rôle de l'AMPc dans la régulation du métabolisme du glycogène***

L'insuline diminue le taux de l'AMPc par inhibition. Le glucagon et l'adrénaline à l'inverse augmente le taux de l'AMPc par activation.

L'augmentation du taux de l'AMPc active la glycogène phosphorylase, ceci va engendrer une production du glucose-1-phosphate et finalement la libération du glucose (Glucose-1-phosphate → Glucose-6-phosphate → Glucose). L'augmentation du taux de l'AMPc inhibe l'activité du glycogène synthase et donc la formation du glycogène sera diminuer. La diminution taux de l'AMPc exerce l'effet inverse (Nadeau *ET AL*., 2005).

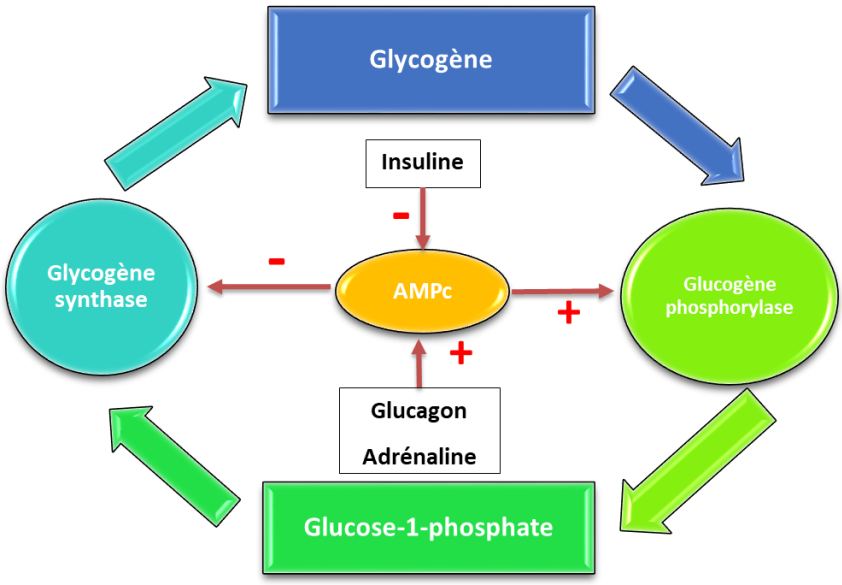

Figure 22 : Rôle de l'AMPc au niveau du cycle glycogénogénèse/glycogénolyse.

✓ ***Contrôle coordonné de la glycogénogénèse et la Glycogénolyse***

Les deux voies sont étroitement coordonnées quand la glycogénogenèse est active, la glycogénolyse est inactive et inversement. L'insuline/glucagon, adrénaline dans le muscle agissent sur le métabolisme glycogénogénèse / Glycogénolyse par modification covalente (phosphorylation réversible)

La glycogène synthase existe sous 2 formes : la glycogène synthase « a » non phosphorylée et active et la glycogène synthase « b » phosphorylée inactive.

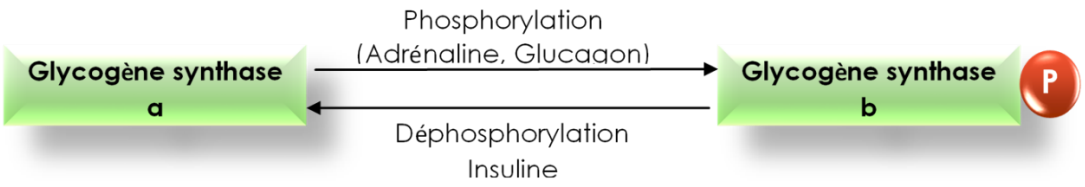

Figure 23 : Activation et désactivation de la glycogène synthase par modification covalente.

La phosphorylation de la glycogène synthase est sous le contrôle du glucagon et de l'adrénaline à la suite d'une cascade de phosphorylation. La déphosphorylation interagit non pas directement mais par intermédiaire d'une phosphatase qui est sous la dépendance de l'insuline (Figure 24).

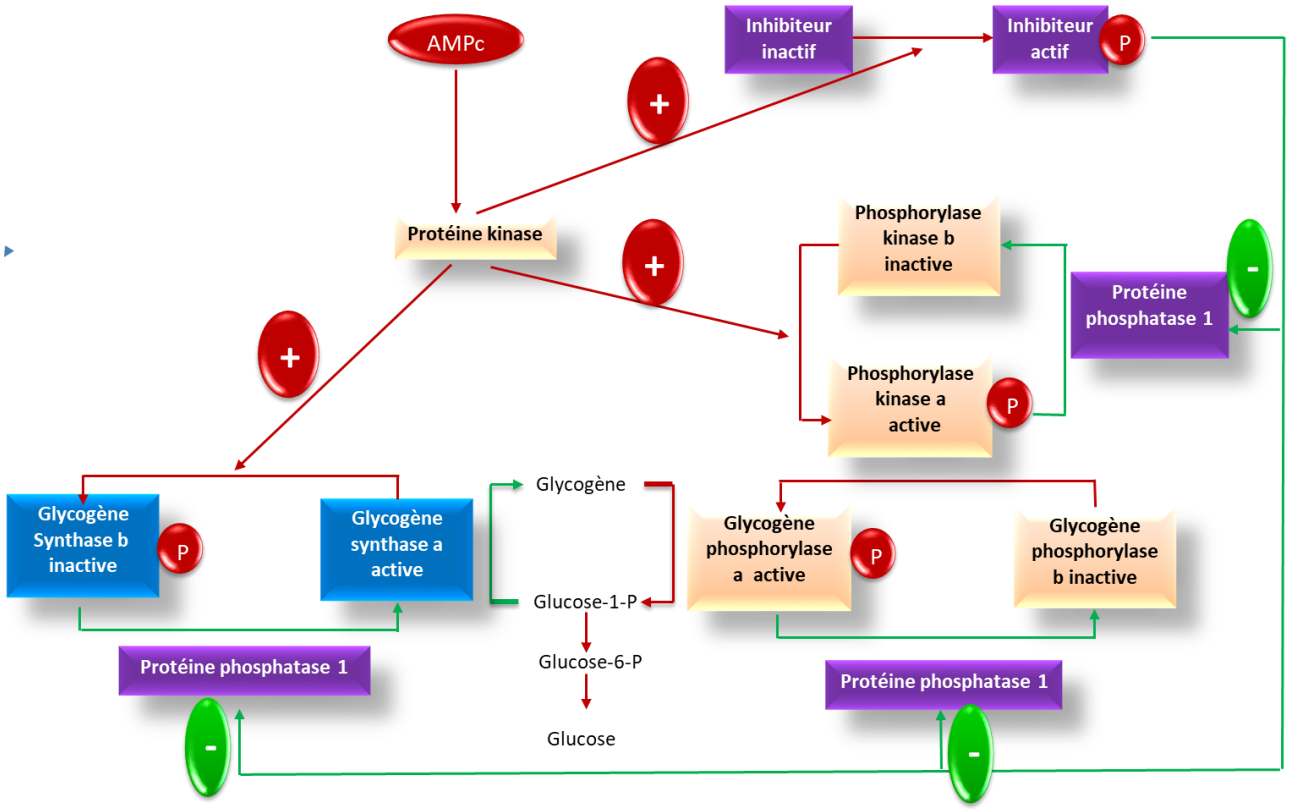

Figure 24 : Contrôle coordonné de la glycogénolyse et la glycogénogénèse (adapté à partir de Robert *et al*., 2003).

Les flèches en rouge indiquent la voie de la glycogénolyse

L'adrénaline et le glucagon se fixent sur leur récepteur (couplé aux protéines G), cette fixation de l'hormone sur son récepteur va induire une cascade de signalisation cellulaire et activer l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMPc qui va activer la protéine kinase. La protéine kinase va aller agir de manière simultanée, en phosphorylant la glycogène synthase et donc l'inactiver, et phosphoryler la glycogène phosphorylase kinase active qui à son tour va phosphoryler la glycogène phosphorylase la rendant ainsi active.

L'insuline va renverser ce processus, elle se fixe sur un récepteur membranaire spécifique. Sa fixation va activer la protéine phosphatase 1 (PP1). Une fois activée, la PP1 va agir à la fois sur la glycogène synthase (déphosphorylation) la rendant active et sur la glycogène phosphorylase kinase ainsi que la phosphorylase en les déphosphorylants les rendant ainsi inactives (Robert *et al.*, 2003).

c)- Régulation de la glycolyse

Dans le foie, la glycolyse est sous le contrôle du glucagon et de l'insuline en fonction du taux de glucose sanguin. Ce contrôle s'exerce sur deux niveaux, le premier c'est lors de la formation du fructose 1,6-bisphosphate et deuxième s'exerce lors de la production du pyruvate.

La phosphofructokinase 1 (PFK1) est un enzyme allostérique régulé par fructose 2,6-bisphosphate. Le fructose 2,6-bisphosphate résulte de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la phosphofructokinase-2 (PFK-2) et il est hydrolysé par la fructose-bisphosphatase-2 (FBPase-2). En réalité la PKF-2 est une enzyme bi-fonctionnelle. La PFK-2 possède une activité kinase. Une fois phosphorylé, la PKF-2 agit en tant que phosphatase et sera nommé FBPase-2 (Okar *ET AL*., 2001 ; Rider *ET AL*., 2004).

- ✓ ***Lors d'une hypoglycémie :***

La concentration de l'AMPc augmente par action du glucagon. La protéine kinase est alors activée. La protéine kinase en phosphorylant PKF-2 va activer ses propriétés de phosphatase. La concentration du fructose 2,6 biphosphate est effondré ce qui conduit à une levée d'activation allostérique de la PKF-1 et à l'activation FBPase-1. La réaction est alors orientée vers la formation du glucose-6-phosphate à partir du fructose-6-phosphate. La conversion du glucose 6-phosphate en glucose est catalysée par l'enzyme glucose-6-phosphatase. Cette enzyme est présente dans le foie et les reins et absente dans les autres tissus de l'organise. L'accumulation du glucose 6-phosphate empêche l'entrée du glucose supplémentaire par inhibition allostérique de l'hexokinase (Hue & Rider, 1987).

La pyruvate kinase phosphorylée est inactive et la transformation du phosphoénolpyruvate en pyruvate est stoppée. En conséquence, la glycolyse est ralentie quand la concentration du glucagon augmente après une baisse du taux de glucose sanguin (Figure 25).

- ✓ ***Lors d'une hyperglycémie :***

L'insuline augmente, le glucagon diminue. La concentration de l'AMPc diminue. Les deux enzymes PKF-2 et la pyruvate kinase sont déphosphorylés.

La concentration du fructose 2,6 biphosphate sera augmenté. Cette augmentation sera à l'origine de la stimulation de la PKF-1. Le fructose 2,6 biphosphate inhibe à son tour la FBPase-1 la glycolyse augmente et la néoglucogenèse diminue.

La pyruvate kinase déphosphorylé est très active et assure la transformation du phosphoénolpyruvate en pyruvate. Ceci est potentialisé par l'augmentation du fructose 1,6 biphosphate qui est un activateur allostérique de la pyruvate kinase (Foster & Nordlie , 2002 ; Rider *ET AL.*, 2004 ; Dzugaj, 2006 ; Carlson & Holyoak, 2009) (Figure 25).

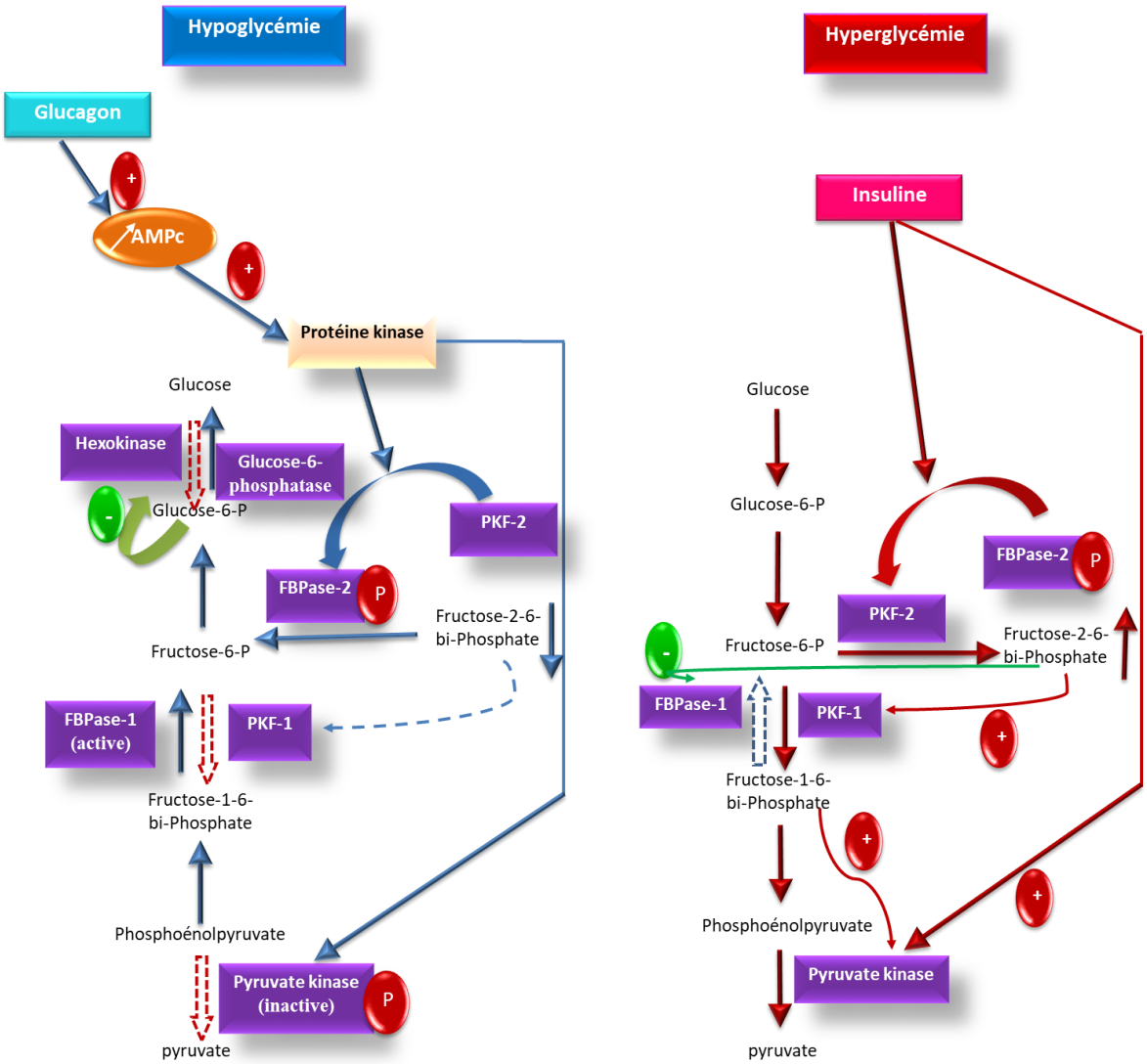

Figure 25 : Régulation de la glycémie au niveau de la glycolyse (adapté à partir de Robert *et al.*, 2003)..

d)- Régulation de la néoglucogenèse :

En fonction de l'état nutritionnel (postprandiale/jeûne) le foie et les reins peuvent passer de l'oxydation du glucose par la glycolyse à la néoglucogenèse. En d'autres termes, le métabolisme dans les hépatocytes en période postprandiale est orienté vers la glycolyse. A l'inverse, en période de jeûne le métabolisme est orienté vers la néoglucogenèse. Ceci permet de livrer le glucose à l'ensemble des cellules de l'organisme comme source d'énergie d'une part et de maintenir la glycémie stable d'une autre part.

- ✓ ***Formation du pyruvate en oxaloacétate :*** Une enzyme la pyruvate carboxylase transforme dans les mitochondries en présence d'ATP et du CO2 le pyruvate en oxaloacétate. L'enzyme requiert ici la présence de L'acétyl-coA comme activateur allostérique de la pyruvate carboxylase et l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase. L'acétyle-coA peut provenir aussi de l'oxydation des acides gras.
- ✓ ***Conversion du propionate :*** Le propionate peut donner du succinyl-coA à la suite d'une cascade de réaction.
- ✓ ***Conversion du glycérol :*** Le glycérol est un produit métabolique du tissu adipeux. Seuls les tissus qui possèdent l'enzyme activatrice « glycérol kinase » peuvent l'utiliser, tel que le foie et le rein. La glycérol kinase catalyse la conversion du glycérol 3 phosphate. Ce dernier peut être oxydé en di-hydroxy-acétone phosphate par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase. Cette voie est reliée aux trioses phosphate.
- ✓ ***Conversion des acides aminés :*** Après une transamination ou une désamination, les acides aminés glucoformateurs forment soit du pyruvate soit des composés du cycle de Krebs.
- ✓ ***Conversion des lactates :*** La lactate déshydrogénase peut transformer les lactates en pyruvate qui sera transformé en phosphoénol pyruvate.

- ✓ ***Rôle du citrate :*** L'augmentation intracellulaire du citrate induite par l'oxydation des acides gras inhibe la phosphofructokinase-1 (PKF-1). L'élévation du glucose 6 phosphate qui en résulte inhibe l'héxokinase et fait chuter le captage du glucose.

- ✓ ***Conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate :*** Grâce à une navette où il apparaît transitoirement sous forme de malate, l'oxaloacétate passe dans le cytosol où il est l'objet d'une décarboxylation phosphorylante en phosphoénolpyruvate catalysée par la phosphoénol pyruvate carboxykinase (Carlson & Holyoak, 2009).

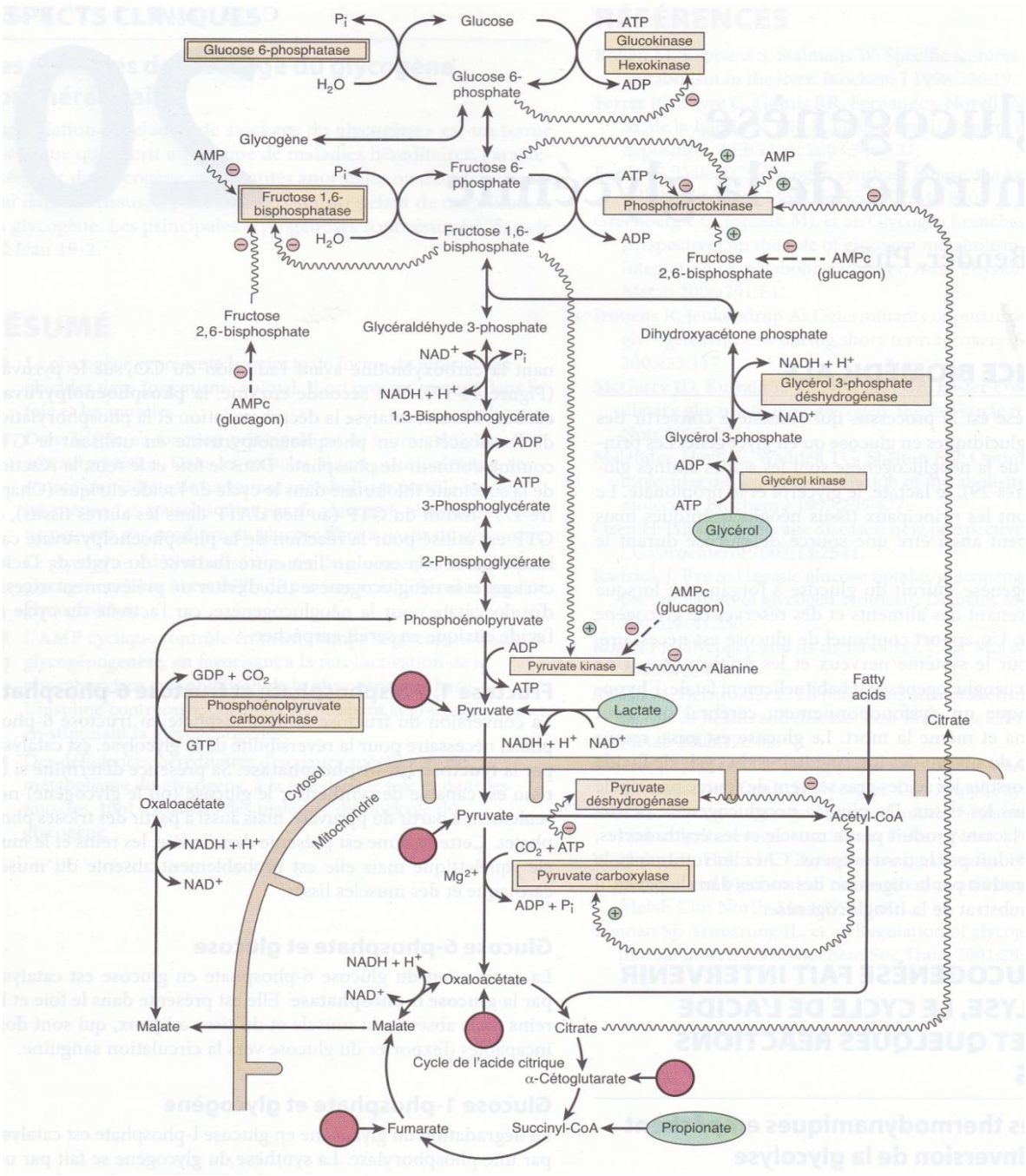

Figure 26 : Principales voies de la néoglucogenèse et de la glycolyse et leur contrôle dans le foie (Robert *et al.*, 2003)..

-Les enzymes clés de la néoglucogenèse sont doublements encadrés.
-Les flèches ondulées indiquent les effets allostériques.
-Les flèches pointillées indiquent une modification covalente réversible par phosphorylation.
-Les cercles rouges représentent les acides aminés glucoformateurs.